



Terapie CAR-T buňkami z pohledu farmaceuta

PharmDr. Petr Horák, NL FN Motol, Praha, ČR
XXX. Kongres nemocničného lékařství, Bratislava, 2022

Co jsou CAR-T buňky?

- ▶ Přípravky moderní terapie (ATMP, genová terapie).
- ▶ **CAR-T** buňky jsou **T**-lymfocyty geneticky upravené tak, aby exprimovaly **c**himérické **a**ntigenní **r**eceptory.
- ▶ CAR jsou rekombinantní receptory, jejichž exprese učiní T-lymfocyt tumor specifickým.
- ▶ Součástí genetické úpravy je ovlivnění dalších signálních drah souvisejících s protinádorovým účinkem, proliferací a přežitím CAR-T buněk.

Co jsou přípravky moderní terapie

Jsou to přípravky pro humánní použití založené na genech, buňkách nebo tkáních. ATMPs

▶ Patří sem:

- LP genové terapie
- LP somatobuněčné terapie
- LP tkáňového inženýrství
- Kombinované přípravky (se ZP)

▶ Evropská legislativa: Nařízení EK 1394/2007, Směrnice 2001/83/EC (GT a SCT), ZoL + navazující předpisy

Co jsou CAR-T buňky? (pokrač.)

Lysák, D.; Onkologie 2015; 9(1): 13–18, LexiComp

- ▶ Principem CAR je tedy kombinace extracelulárního vazebného místa pro antigen (MAb) a intracelulární domény T-buněčného receptorového komplexu.
- ▶ Např. tisagenleucel kombinuje specifitu vůči CD-19 s aktivací intracel. domén **4-1BB** (CD137; expanze a přežití CAR-T) a **CD3 zeta** (aktivace CAR-T a protinádorová cytotoxicita CAR-T).
- ▶ Jde tedy o imunoterapeutický přístup využívající upravené autologní buňky.

Využití CAR-T bb.

- ▶ **(Teoreticky) použitelné proti širokému spektru nádorů**
 - Hematologických (již schválené přípravky a ve výzkumu)
 - Solidních (ve výzkumu)

Cancer type	Antigen
B cell malignancies	CD19 , CD20, CD22, CD23, CD30, ROR1, kappa light chain, PD-1
AML	CD28, CD128, CD33, CD44, CD44v6, NKG2D
Hodgkin Lymphoma	CD30
T cell malignancies	CD5, CD30
Myeloma	CD138, CS-1, CD38, NKG2D, CD44v6, BCMA* , CD19
Solid tumours	anti-HER2/neu, EGFRvIII, GD-2, CEA, FAP, Glypican 3, Mesothelin, IL13Ra2

*BCMA = B-cell Maturation Antigen

Papathanasiou, M.M et al. (2020) 'Autologous CAR T-cell therapies supply chain: challenges and opportunities?', Cancer Gene Therapy, 27(10-11), 799

Schválené CAR-T a jejich indikace

SmPC přípravků

▶ **Tisagenlecleucel (Kymriah)**

- I: difúzní velkobuněčný B-lymfom, folikulární lymfom ve 3. a další linii u dospělých, B-ALL ve 2./3. a další linii u dětí a dospělých do 25 let.

▶ **Axikabtagen ciloleucel (Yescarta)**

- I: Difúzní velkobuněčný B-lymfom ve 3. a další linii u dospělých, primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom ve 3. a další linii u dospělých.

▶ **Lisocabtagen maraleucel (Breyanzi)**

- I: relabující nebo refrakterní difúzní velkobuněčný B-lymfom, primární mediastinální velkobuněčný B-lymfom, folikulární lymfom grade 3B (3. linie léčby)

▶ **Brexukabtagen autoleucel (Tecartus)**

- I: lymfom z plášťových buněk (MCL) ve 3. a další linii u dospělých.

▶ **Idecabtagen vicleucel (Abecma), Ciltacabtagene autoleucel (Carvykti)**

- I: Relabující refrakterní mnohočetný myelom s progresí po třetí linii léčby.

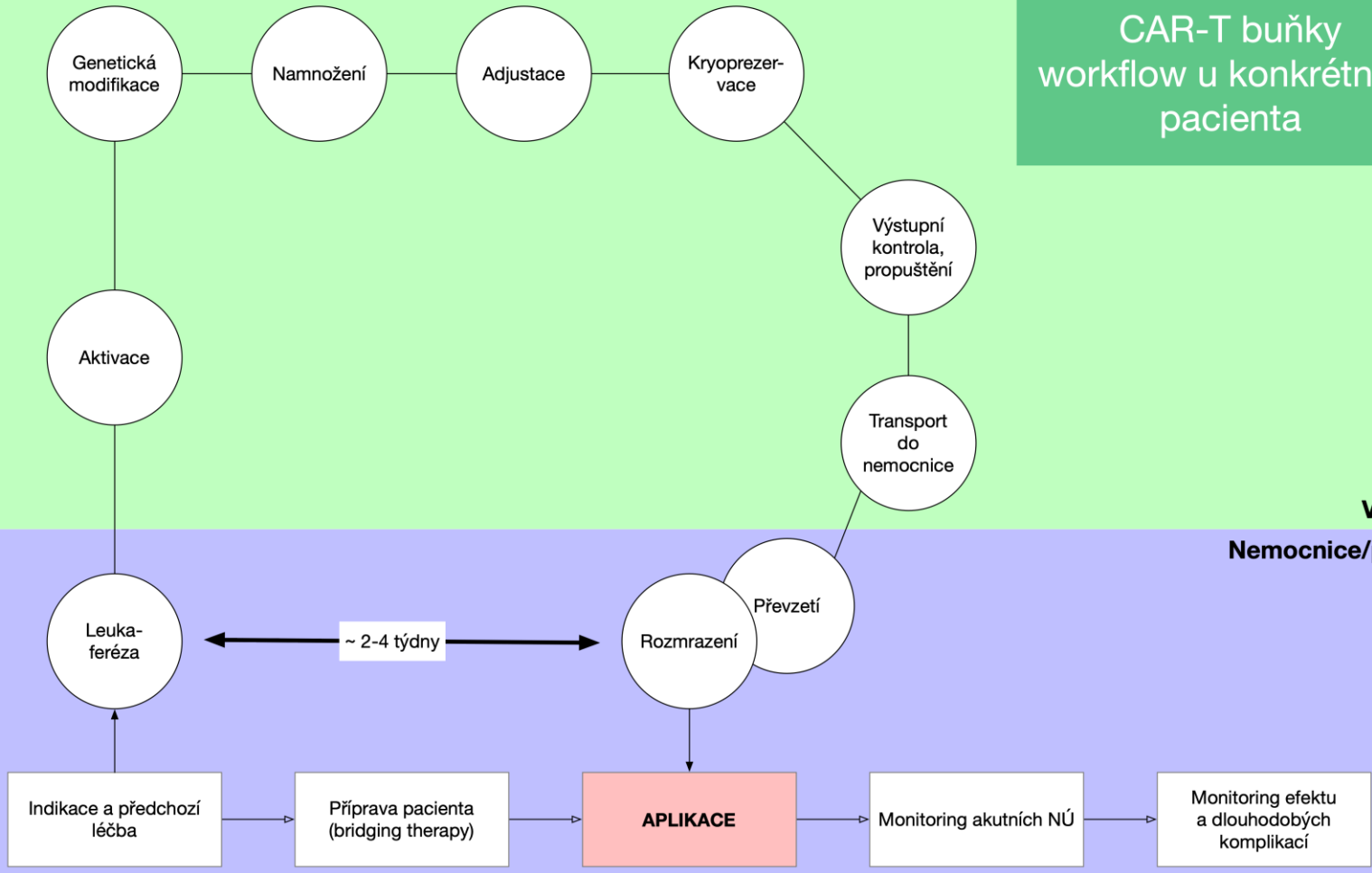
Rizika CAR-T terapie

- ▶ **Hlavními klinickými riziky jsou:**
 - Cytokinový syndrom (Cytokine release syndrome, CRS)
 - Neurologická toxicita (různých stupňů až po nejzávažnější)
 - Tumor lysis syndrom, dlouhodobá deplece normálních B-lymfocytů, infekce, agamaglobulinémie
 - Zhoršení stavu pacienta v období mezi aferézou a aplikací
- ▶ **Risk management plan**
- ▶ **Léčba CAR-T buňkami je vázána na certifikovaná centra**
 - ČR: FN Motol, VFN, ÚHKT, FNHK, FN Plzeň, FN Brno, FN Olomouc

CAR-T buňky workflow u konkrétního pacienta

Výrobce

Nemocnice/pacient



Role farmaceuta

Shrnutí

▶ **Site certification**

- Doložení potřebných certifikací, vybavení, školení, zajištění povinné medikace (tocilizumab nebo alternativy), logistické zajištění...

▶ **U konkrétních pacientů**

- Traceabilita od objednání do podání, KF servis (akutní toxicita, dlouhodobé komplikace atd.), farmakoekonomické aspekty, příprava bridging CHT, přijetí a kontrolované rozmrazení produktu, řešení při případné nezpůsobilosti pacienta...

▶ **(Nemocniční výjimka)**

- QA, kvalifikovaná osoba...

V praxi

- ▶ **Ve FN Motol od r. 2020 proběhla aplikace přípravku tisagenlecleucel u 6 pacientů**
- ▶ **Všichni pacienti žijí, u některých nutná další transplantace.**





Adopted by EAHP's General Assembly in June 2022

EAHP Position Paper on Advanced Therapy Medicinal Products *Making a difference by revolutionising patient care!*

The use of advanced therapy medicinal products (ATMPs) for the treatment of disease and injury is growing. The European Commission noted this in its Pharmaceutical Strategy for Europe which also touches on ATMPs in the section covering enabling innovation and digital transformation.¹ The European Medicines Agency (EMA) plays a central role in the authorisation of new therapies and included supporting the translation of ATMPs into patient treatments as one of the strategic goals and core recommendation for human medicines in its Regulatory Science to 2025 Strategy.²

Within the EU, ATMPs are centrally regulated³ and cover biological medicinal products that can be classified as either gene therapy medicinal products (GTMPs), somatic cell therapy medicinal products (sCTMPs), tissue-engineered medicinal products (TEPs) or any combination of the three.⁴ They are often injectable and all healthcare professionals, including hospital pharmacists, need to understand how to handle ATMPs safely.

A scenic landscape featuring a calm lake in the foreground that perfectly reflects the surrounding environment. In the middle ground, several houses with red and yellow roofs are nestled on a grassy hillside. The background is filled with dense trees, some of which are in the peak of autumn, showing vibrant orange and yellow foliage. The sky is a pale, clear blue. The overall atmosphere is peaceful and picturesque.

Děkuji za pozornost

horak@h-ph.eu